

Tema 4.-La revolución genética





Cronología de la genética moderna

Año	Acontecimiento
1953	Watson y Crick dan a conocer la estructura de doble hélice del ADN.
1966	El código genético del ADN es descifrado por completo.
1972	Se aplica por primera vez la técnica de adn recombinante y se obtiene la primera molécula en el laboratorio.
1973	Se realizan experimentos en los que se introducen genes de una especie en organismos de otra, obteniendo resultados satisfactorios. Así inicia la ingeniería genética.
1975	Como resultado de la conferencia de Asilomar se acuerda detener los experimentos con tecnologías de ADN recombinante, hasta que se analicen más detenidamente los riesgos biológicos que podrían implicar y se establezcan leyes o reglamentos. Se obtienen por primera vez los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales.
1977	Se fabrica con técnica de ingeniería genética una hormona humana en una bacteria. Se desarrollan métodos para encontrar de manera más fácil y rápida la secuencia de los mensajes químicos de las moléculas del ADN.
1982	Se inserta el gen de la hormona del crecimiento de una rata en óvulos fecundados de ratona y así se obtiene el primer ratón transgénico.
1983	Se implementa una técnica que permite replicar genes específicos con gran rapidez. A dicha técnica se le conoce como PCR.



Cronología de la genética moderna

Año	Acontecimiento
1985	Se comienzan a usar interferones para apoyar el tratamiento de enfermedades virales. La huella génica se utiliza por primera vez en Gran Bretaña como herramienta para las investigaciones judiciales.
1987	Comienza la comercialización del primer anticuerpo monoclonal de uso terapéutico.
1994	En California se vende el primer vegetal transgénico (un tomate) y se autoriza en Holanda la reproducción del primer toro modificado genéticamente.
1995	Se completan las primeras secuencias de genomas de organismos, las de las bacterias <i>Hemophilus influenzae</i> y <i>Mycoplasma genitalium</i> .
1996	Se completa la secuencia del genoma de un eucarionte, la levadura cervecera <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
1997	Se obtiene el primer mamífero clonado: la oveja Dolly.
2003	Concluye el proyecto del genoma humano.

Adaptado de *Revista Ciencias*,

URL: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EpZyFFIZFlbXfaOkal.php>.



Estructura secundaria del ADN: datos preliminares

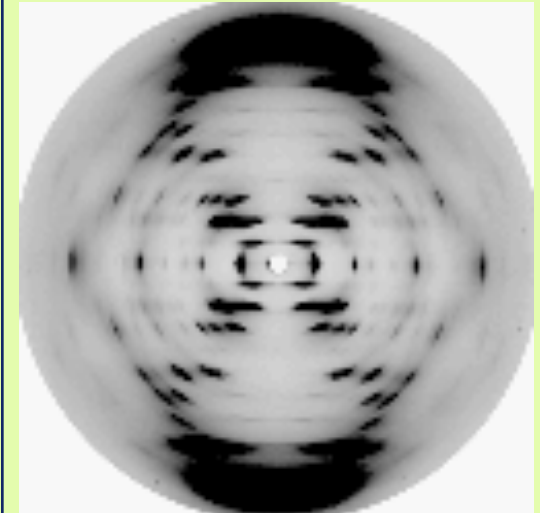
- (1) La molécula de DNA es una **cadena extendida** con una estructura altamente **ordenada**
- (2) La molécula de DNA es **helicoidal** y tiene **20 Å de diámetro**
- (3) La hélice del DNA está compuesta por **dos hebras helicoidales**
- (4) **Las bases de los nucleótidos están apiladas** con los planos separados por una distancia de 3,4 Å.



Maurice Wilkins



Rosalind Franklin



**Patrón de difracción
de rayos X del DNA**



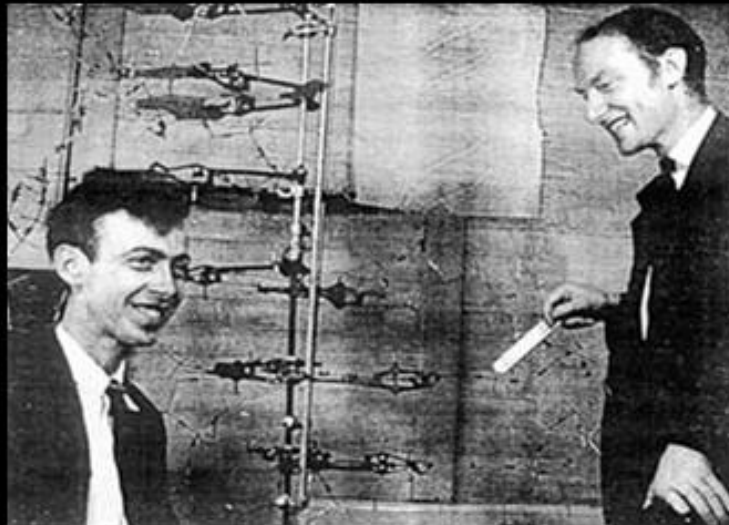
El descubrimiento del ADN

James Watson -nacido en Chicago, Illinois, el 6 de abril de 1928, poseedor de un doctorado en Zoología-, y **Francis Crick** - doctor en física, de nacionalidad británica, nacido en Northampton, Inglaterra en 1916 – trabajando juntos en un laboratorio de la Universidad de Cambridge, Inglaterra, en 1951, descubrieron la estructura secundaria del ADN. Por ello recibieron el premio Nobel de medicina en 1962.

J. Watson



F. Crick





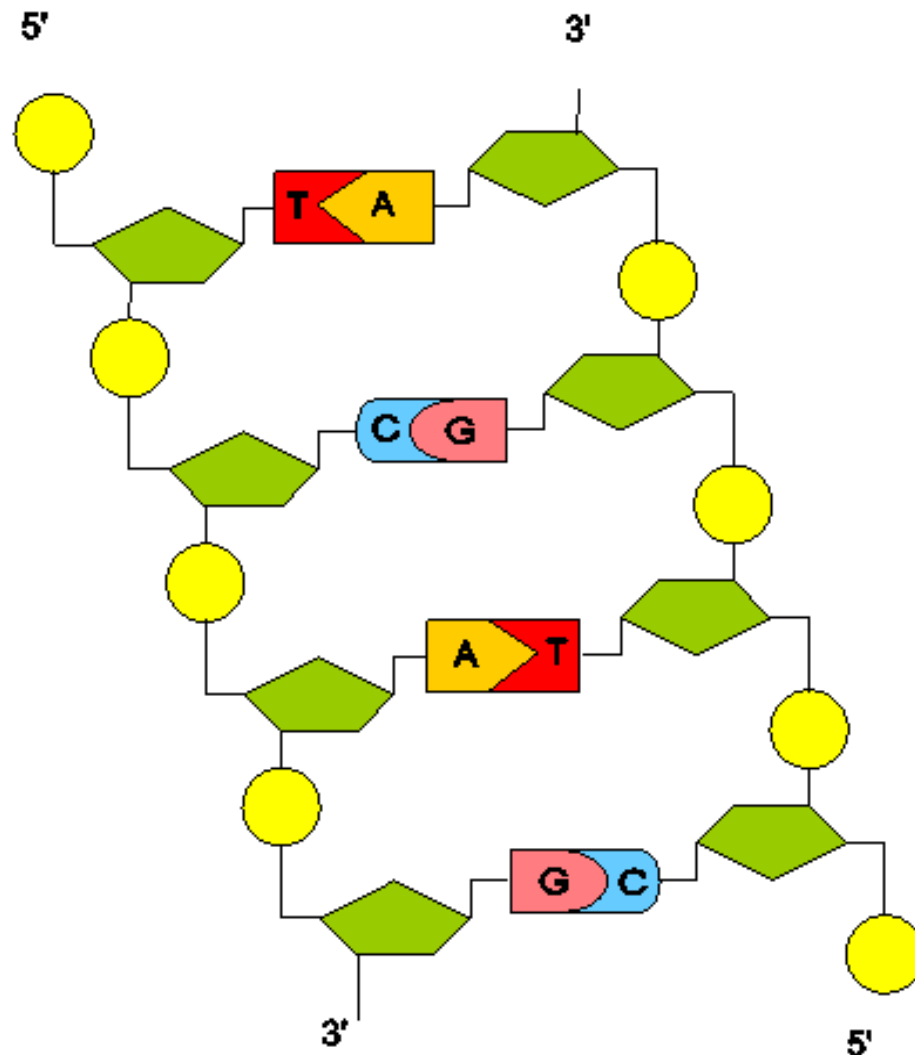
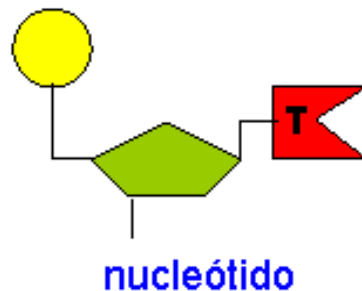
Doble hélice del ADN

Estructura secundaria del ADN:

El ADN está formado por dos cadenas de polidesoxirribonucleótidos

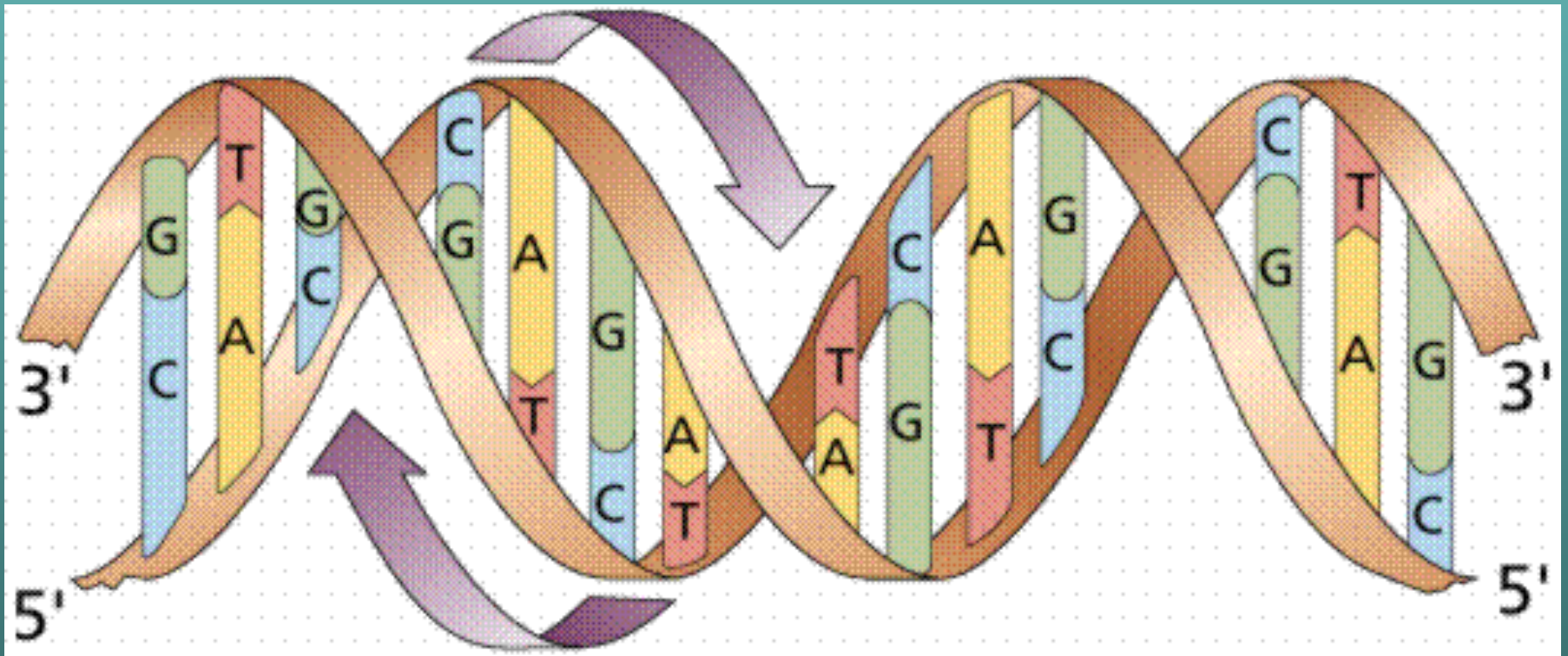
> Complementarias

> antiparalelas





Modelo de doble hélice





Doble hélice de ADN: modelo de bolas





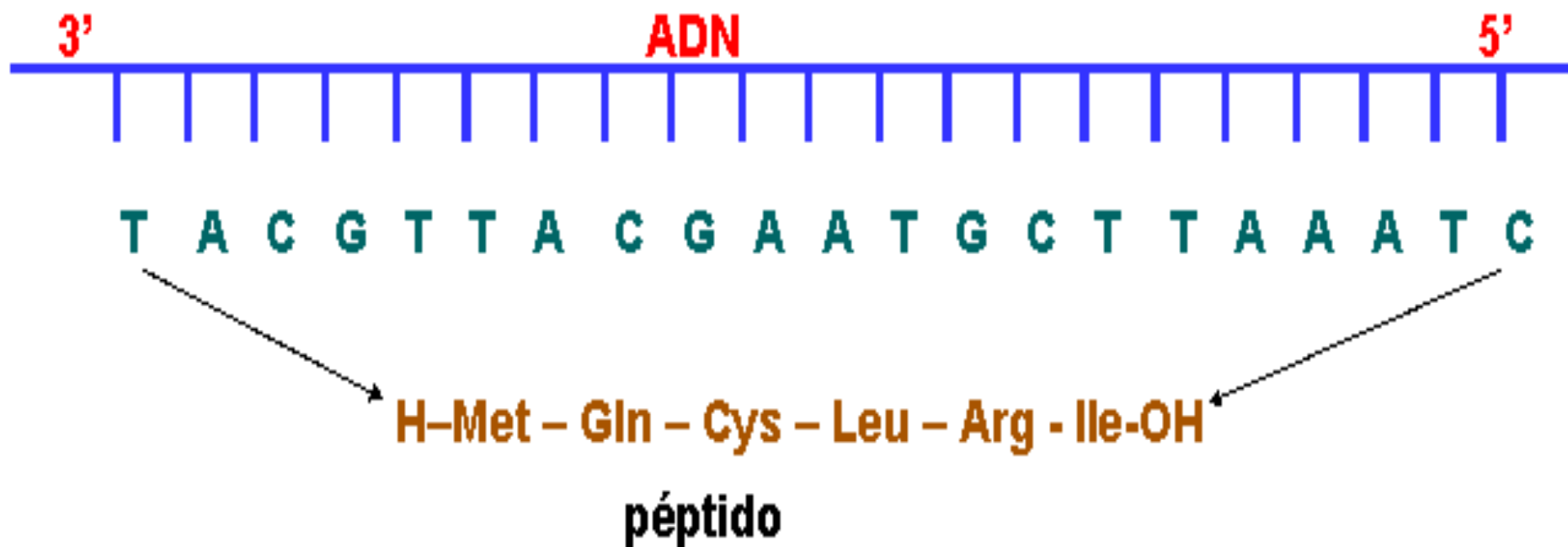
Características de la doble hélice

- Dos cadenas o hebras de polinucleótidos: doble hélice
- Enrolladas helicoidalmente en sentido dextrógiro
- Cadenas antiparalelas
- Grupos fosfato hacia el exterior
- Bases nitrogenadas en el interior, perpendiculares al eje
- Complementariedad de bases: A-T y C-G
- 10 pares de nucleótidos por vuelta (0,34 nm entre pares de nucleótidos)



Hipótesis de la colinealidad de Crick

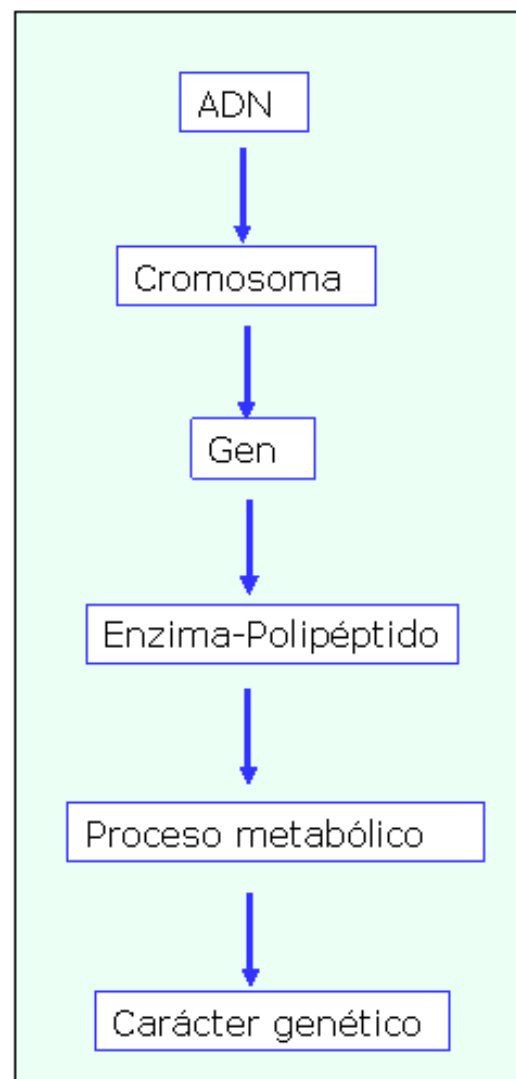
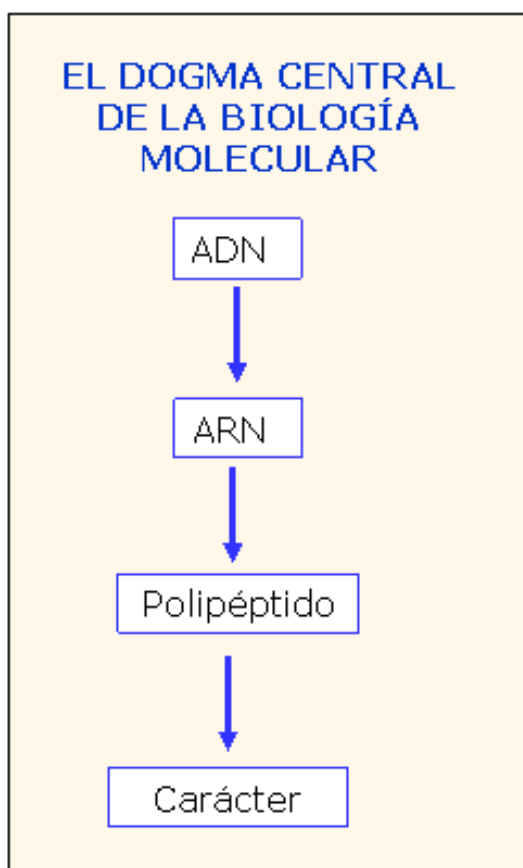
" Existe una correspondencia entre la secuencia de nucleótidos del gen y la secuencia de aminoácidos de la enzima codificada".





Relación entre gen y carácter

El ADN y los caracteres genéticos





Replicación del ADN

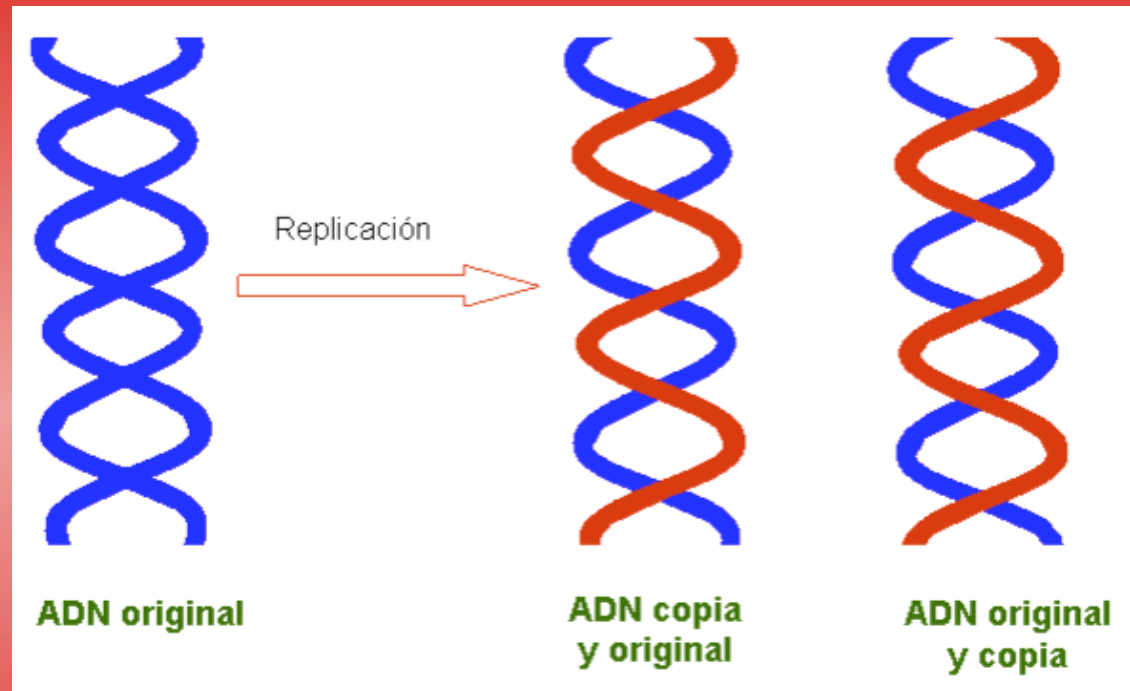
- Proceso necesario y previo a la división celular (mitosis o meiosis).
- Se realiza en el periodo S.
- Se obtienen dos moléculas idénticas a la original.
- Sigue el modelo semiconservativo
- Lo realiza la ADN polimerasa
- Se abre la doble hélice en los llamados ojos u horquillas de replicación.



Replicación semiconservativa

Modelo Semiconservativo

De las moléculas hijas, cada una tiene una hebra original y otra de nueva síntesis





Expresión del mensaje genético

- El mensaje genético se expresa:
 - **Gen → ARNm → secuencia de aminoácidos → carácter**
 - La primera etapa se realiza en el núcleo y a partir del gen se obtiene el ARNm. Esta etapa se denomina **transcripción**.
 - La segunda etapa se realiza en los **ribosomas** y a partir de la secuencia del ARNm se obtiene el polipéptido (secuencia de aminoácidos). Esta etapa se denomina **traducción**.
 - La relación entre secuencia de nucleótidos del ARNm y secuencia de aminoácidos del péptido es el **Código Genético**.



Transcripción

- Primer proceso en la síntesis de proteínas.
- Se realiza en el núcleo en eucariotas.
- Se transcribe una de las dos hebras del ADN.
- Se transcriben los genes necesarios.
- En eucariotas los ARNm que se obtienen necesitan un proceso de maduración.
- La transcripción la realiza la ARN polimerasa.
- Cada gen tiene una señal de inicio para la unión con la ARN polimerasa.



Traducción



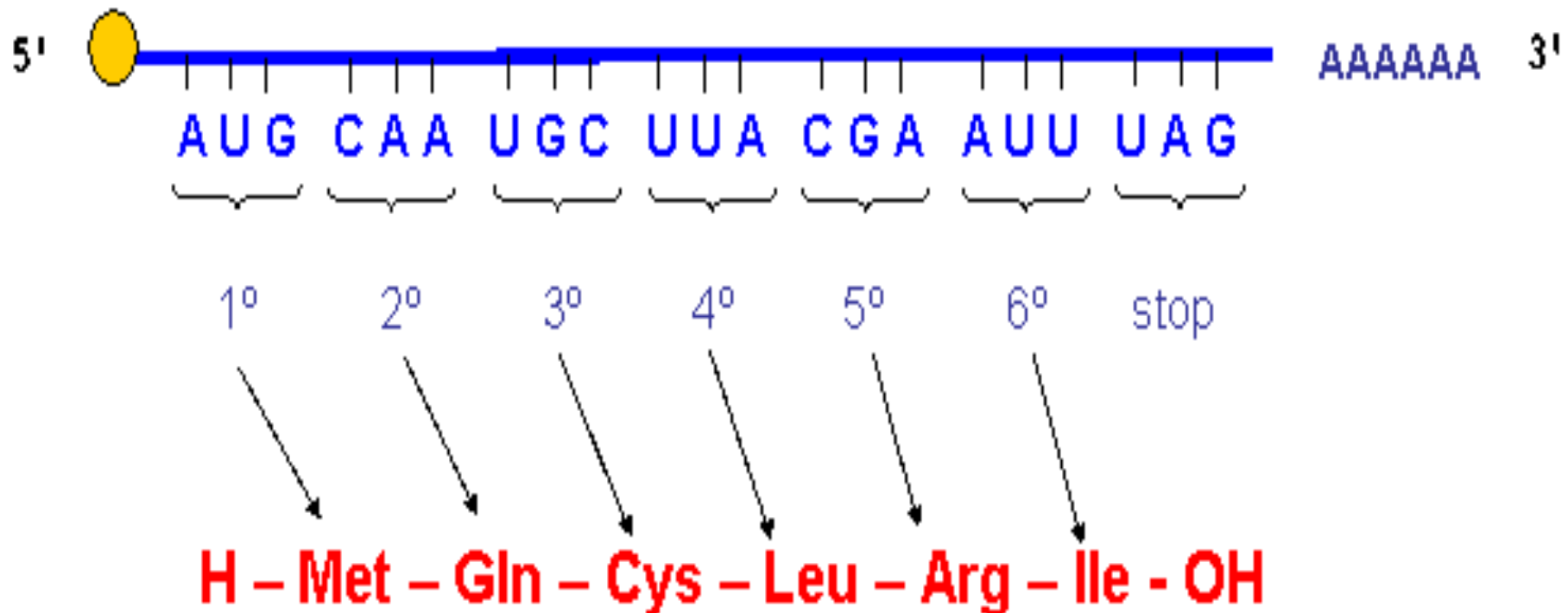


El código genético

		Segunda base					
		U	C	A	G		
P r i m e r a b a s e	U	Phe UUU	Ser UCU	Tyr UAU	Cys UGU	U	T e r c e r a b a s e
		Phe UUC	Ser UCC	Tyr UAC	Cys UGC	C	
		Leu UUA	Ser UCA	Stop UAA	Stop UGA	A	
		Leu UUG	Ser UCG	Stop UAG	Trp UGG	G	
	C	Leu CUU	Pro CCU	His CAU	Arg CGU	U	
		Leu CUC	Pro CCC	His CAC	Arg CGC	C	
		Leu CUA	Pro CCA	Gln CAA	Arg CGA	A	
		Leu CUG	Pro CCG	Gln CAG	Arg CGG	G	
	A	Ile AUU	Thr ACU	Asn AAU	Ser AGU	U	
		Ile AUC	Thr ACC	Asn AAC	Ser AGC	C	
		Ile AUA	Thr ACA	Lys AAA	Arg AGA	A	
		Met AUG	Thr ACG	Lys AAG	Arg AGG	G	
	G	Val GUU	Ala GCU	Asp GAU	Gly GGU	U	
		Val GUC	Ala GCC	Asp GAC	Gly GGC	C	
		Val GUA	Ala GCA	Glu GAA	Gly GGA	A	
		Val GUG	Ala GCG	Glu GAG	Gly GGG	G	

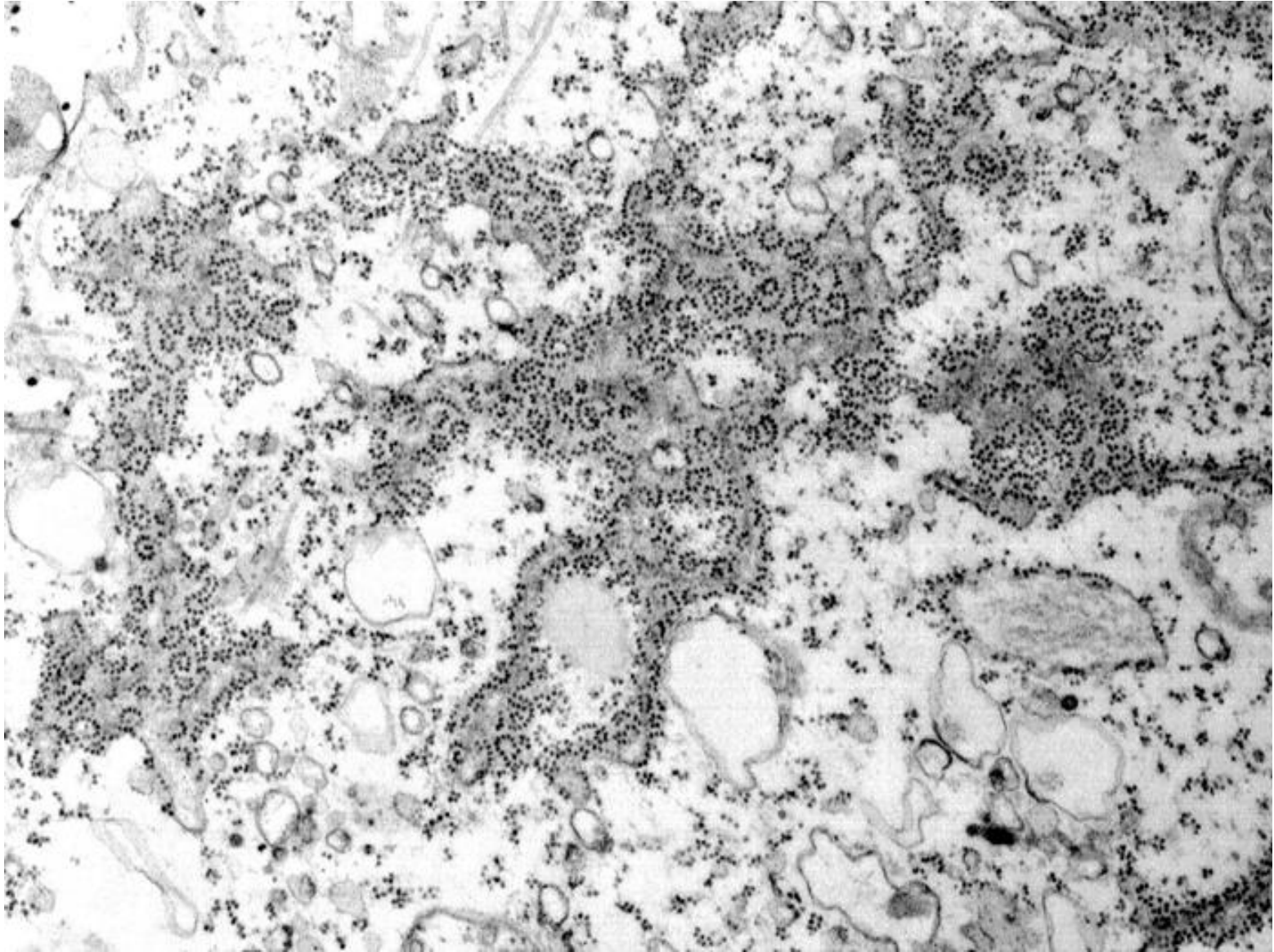


Ejemplo de codificación





Polirribosomas sintetizando proteínas





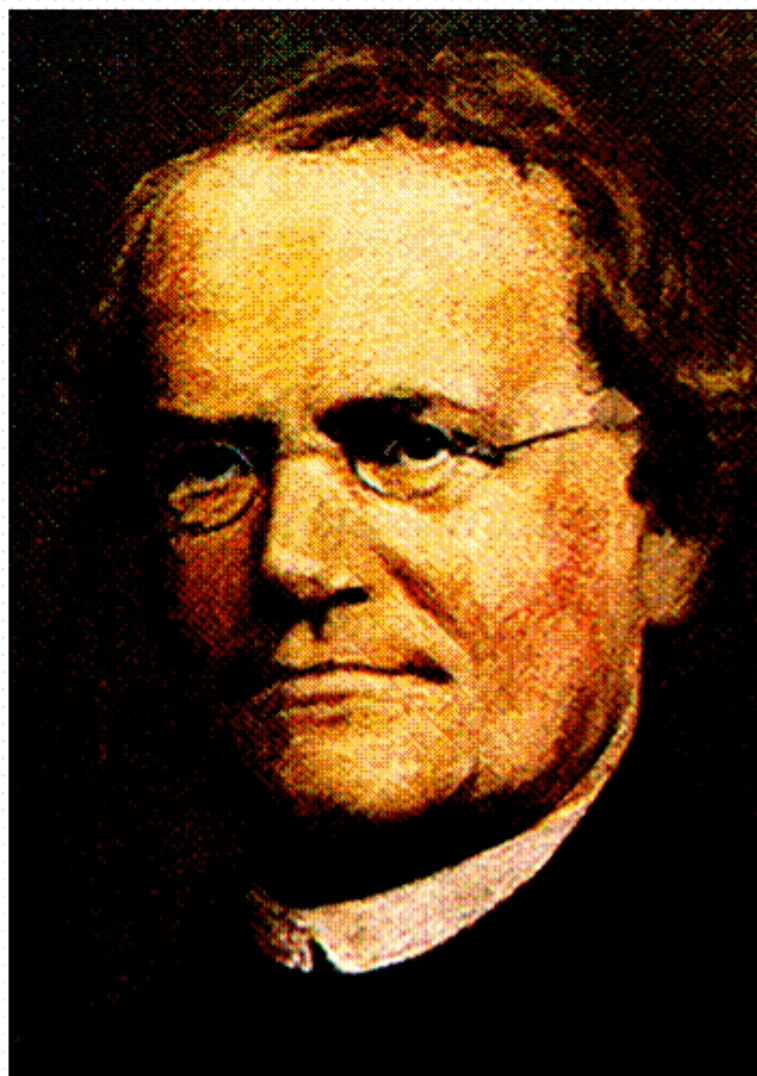
Mendel

Breve apunte biográfico sobre Mendel

Mendel, el padre de la genética, nació el 22 de julio de 1822 en Heinzendorf (hoy Hyncice, República Checa) en el seno de una familia campesina. En 1843 ingresó en el monasterio de Brunn (hoy Rp. Checa), donde fue ordenado sacerdote en 1846. Nombrado abad, trabajó durante toda su vida estudiando cruzamientos e hibridaciones de plantas, especialmente de guisantes, en la huerta del monasterio.

En 1865 presentó sus descubrimientos ante la Sociedad de Historia Natural de Brunn que a pesar de su difusión pasaron inadvertidos. Casi cincuenta años después, a principios del siglo XX, el holandés Hugo de Vries, Correns (en Alemania), Tschermak (en Austria) y Beteson (en Inglaterra), casi simultáneamente redescubrieran la monografía de Mendel.

Falleció el 6 de enero de 1884 en Brunn.



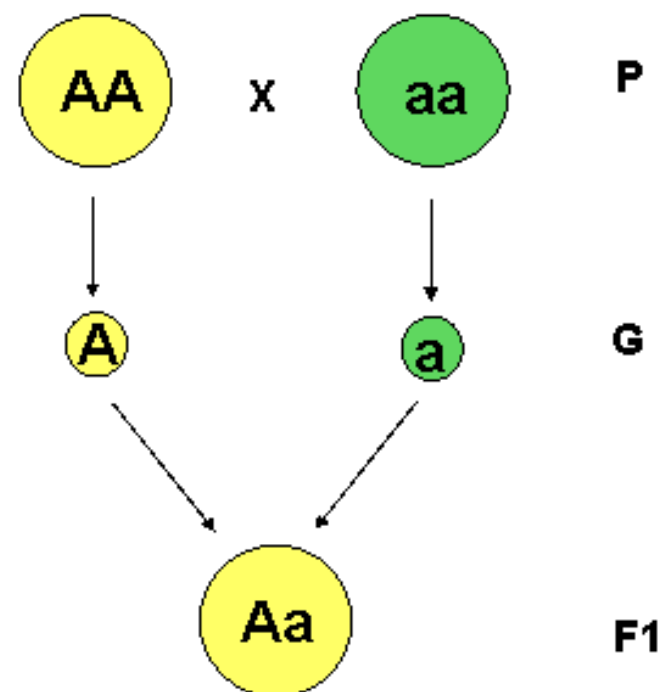


Primera ley de Mendel

La primera ley de Mendel:.

Ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación: Cuando se cruzan dos variedades individuos de raza pura ambos (homocigotos) para un determinado carácter, todos los híbridos de la primera generación (F1) son iguales.

Mendel llegó a esta conclusión al cruzar variedades puras de guisantes amarillos y verdes pues siempre obtenía de este cruzamiento variedades de guisante amarillos.



P: Generación parental

G: Gametos

F1: Primera generación filial

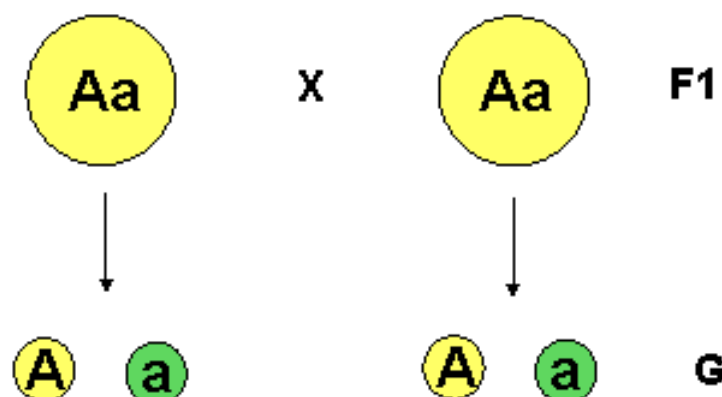


Segunda ley de Mendel

La segunda ley de Mendel:.

Ley de la separación o disyunción de los alelos.

Mendel tomó plantas procedentes de las semillas de la primera generación (F1) del experimento anterior, amarillas (Aa) y las polinizó entre sí. Del cruce obtuvo semillas amarillas y verdes en la proporción 3:1 (75% amarillas y 25% verdes). Así pues, aunque el alelo que determina la coloración verde de las semillas parecía haber desaparecido en la primera generación filial, vuelve a manifestarse en esta segunda generación (F2).



Segunda Generación F2

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa



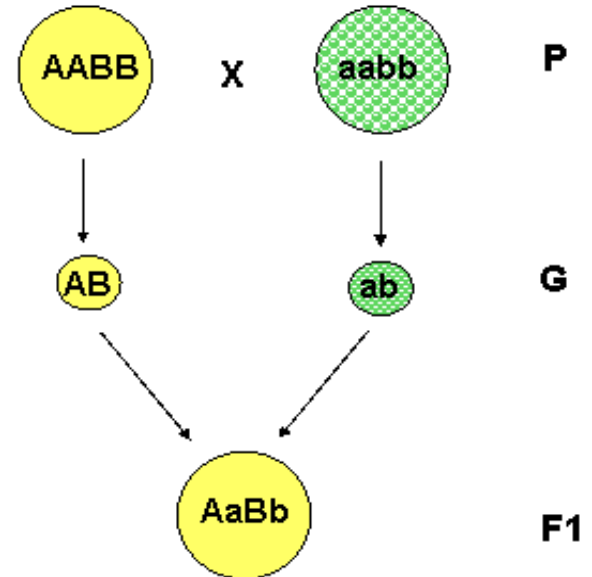
Tercera ley de Mendel

La Tercera Ley de Mendel:.

Ley de la independencia de los caracteres no antagónicos.

Mendel se planteó cómo se heredarían dos caracteres. Para ello cruzó guisantes amarillos lisos con guisantes verdes rugosos.

En la primera generación obtuvo guisantes amarillos lisos.



P: Generación parental

G: Gametos

F1: Primera generación filial



Tercera ley de Mendel

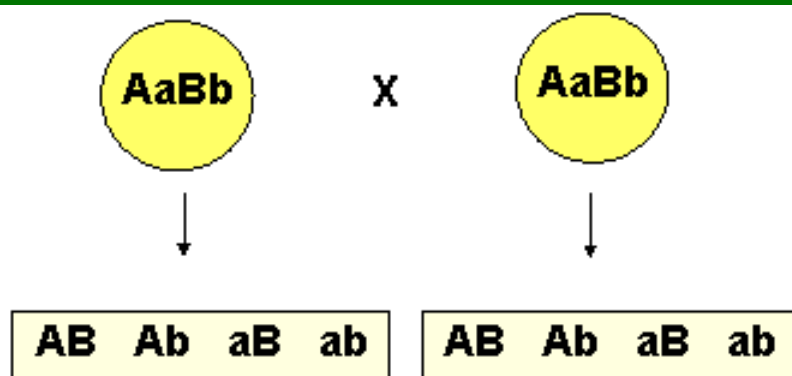
La Tercera Ley de Mendel:

Ley de la independencia de los caracteres no antagónicos.

Al cruzar los guisantes amarillos lisos obtenidos dieron la siguiente segregación:

9 amarillos lisos
3 verdes lisos
3 amarillos rugosos
1 verde rugoso.

De esta manera demostró que los caracteres color y textura eran independientes.



	AB	Ab	aB	ab
AB	AA,BB	AA,Bb	Aa,BB	Aa,Bb
Ab	AA,Bb	AA,bb	Aa,Bb	Aa,bb
aB	Aa,BB	Aa,Bb	aa,BB	aa,Bb
ab	Aa,Bb	Aa,bb	aa,Bb	aa,bb



Teoría cromosómica de la herencia (1910)

Elaborada a partir de estudios de W.S.Sutton (EEUU) y T. Boveri (Alemania) y posteriormente Morgan (EEUU).

- Los factores (genes) que determinan los factores hereditarios se localizan en los **cromosomas**
- Cada gen ocupa un lugar específico (**locus**) en un cromosoma concreto.
- Los genes **alelos** se localizan en el mismo locus de la pareja de homólogos.
- Los genes se encuentran dispuestos **linealmente** a lo largo de los cromosomas



Caracteres genéticos en la especie humana

Hay aproximadamente 40000 genes distribuidos en las 23 parejas de homólogos.

Se estudia su posición, su función y la secuencia de bases que los forman.

Se estudia su herencia. Pocos de ellos son mendelianos, la mayoría son poligénicos y su estudio es complejo.

Caracteres genéticos humanos



Proyecto Genoma Humano (PGH)

- Comenzó en EEUU en 1990 y finalizó en junio de 2000.
- El objetivo era secuenciar completamente el ADN humano
- Cada serie de los 23 cromosomas posee 3200 millones de pares de bases y menos de **25000 genes**. Si se representa cada base por un carácter (A,T,C,G), para poder escribirlo en un libro se necesitaría un libro de 750000 páginas.
- Un 95% del genoma está formado por ADN basura



Tipos de mutaciones

- Según el tipo de células

Mutaciones somáticas

afectan a células somáticas

no son heredables

Mutaciones germinales

afectan a células germinales

son hereditarias

Mutaciones naturales

- Según su origen o causa

Mutaciones inducidas

Producidas artificialmente por agentes mutágenos

- Según la extensión del material afectado

Mutaciones génicas: afectan a un gen

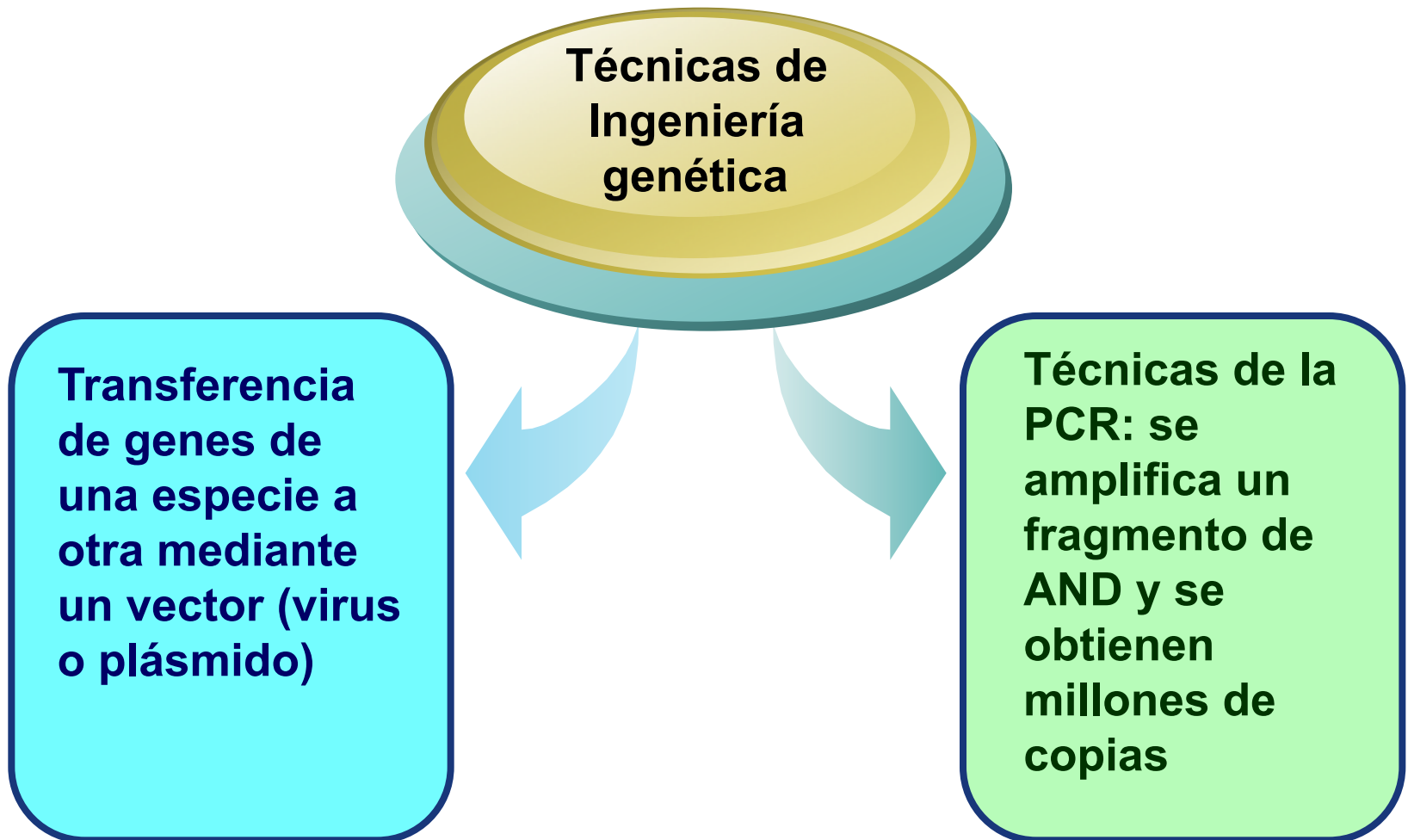
Mutaciones cromosómicas estructurales: afectan a la estructura de un cromosoma

Mutaciones genómicas: afectan al nº de cromosomas



Ingeniería genética

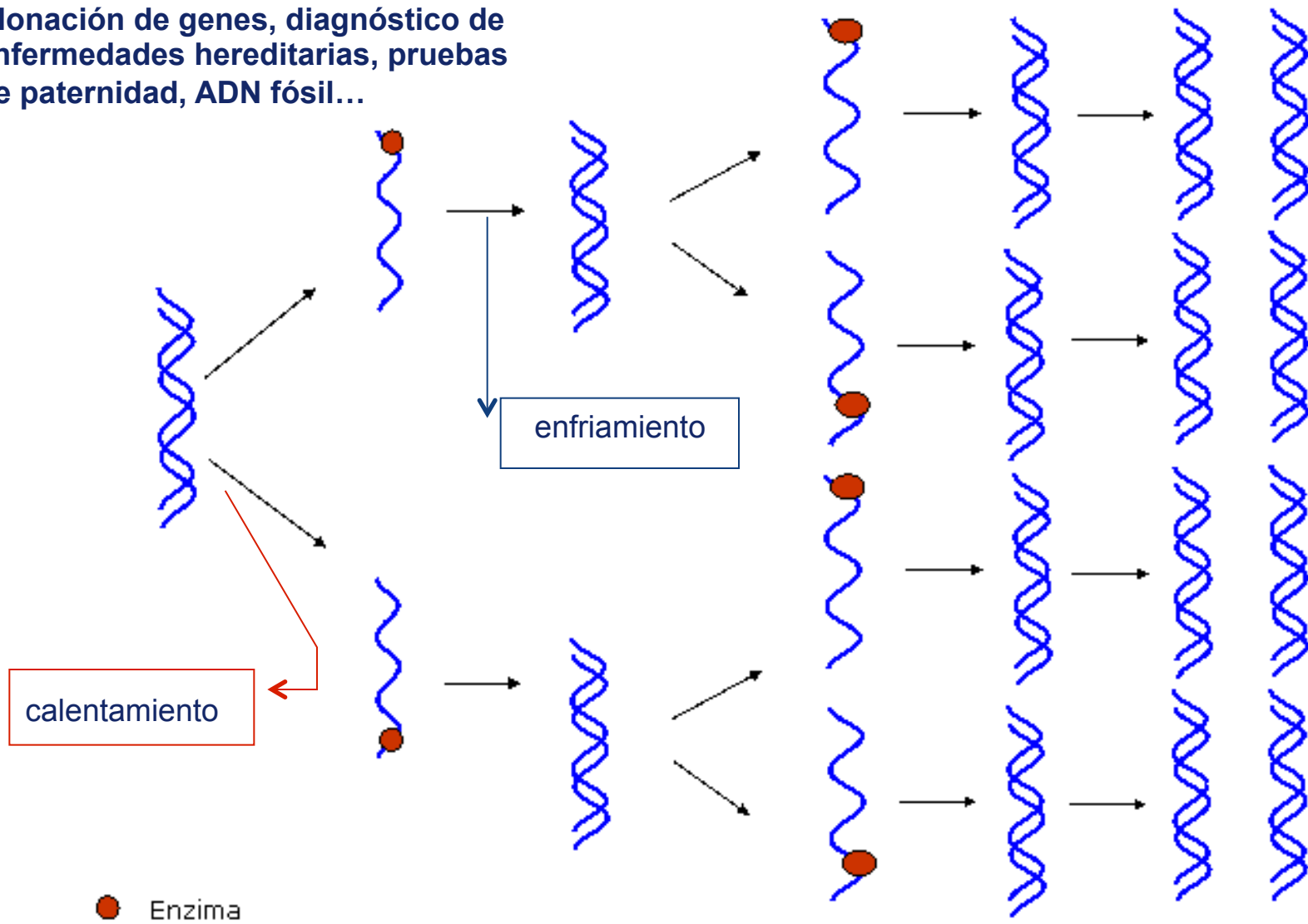
Técnicas que se basan en introducir genes en el genoma de un individuo que no los presente o modificar genes





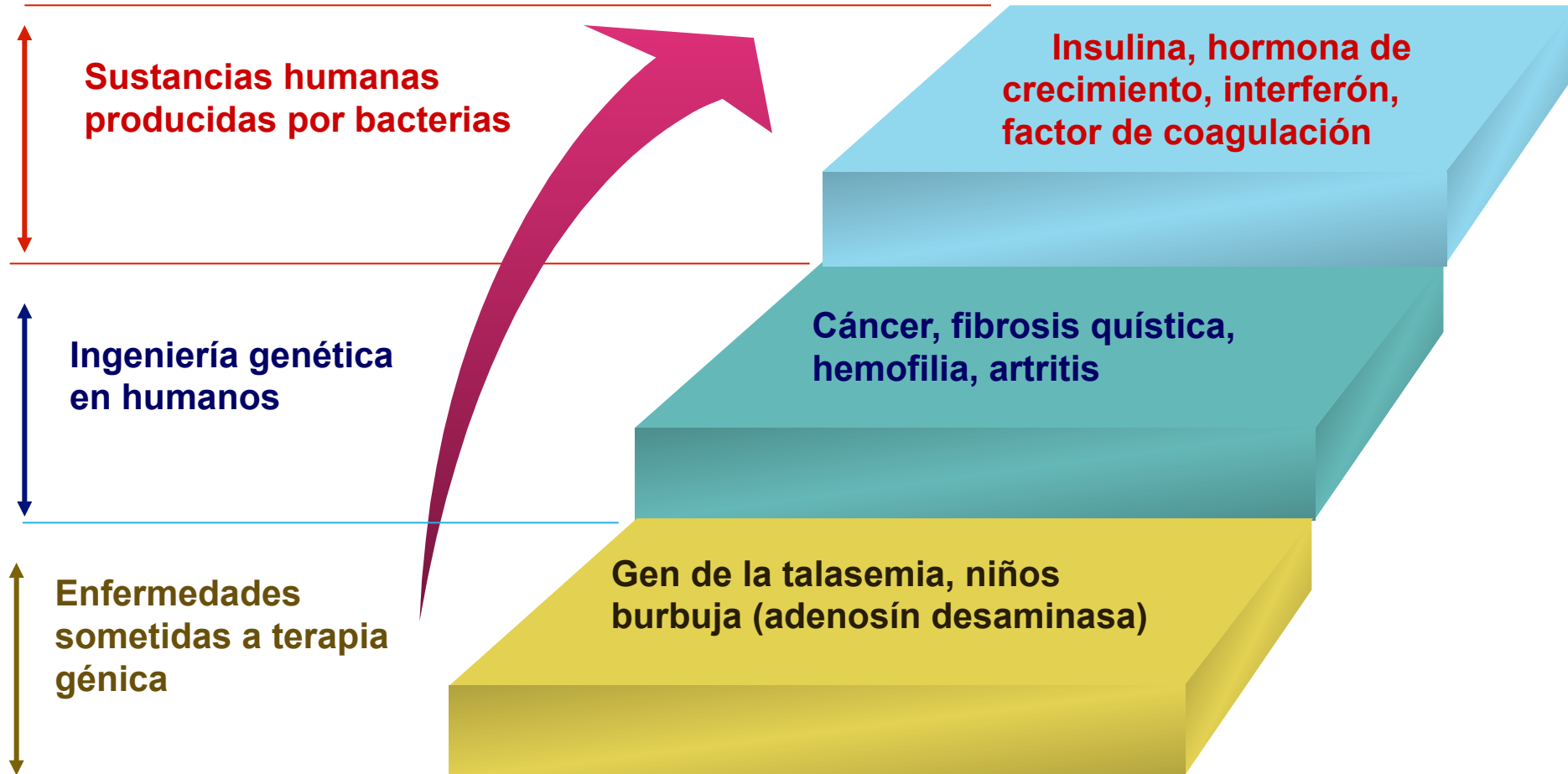
Técnica de la PCR

Clonación de genes, diagnóstico de enfermedades hereditarias, pruebas de paternidad, ADN fósil...





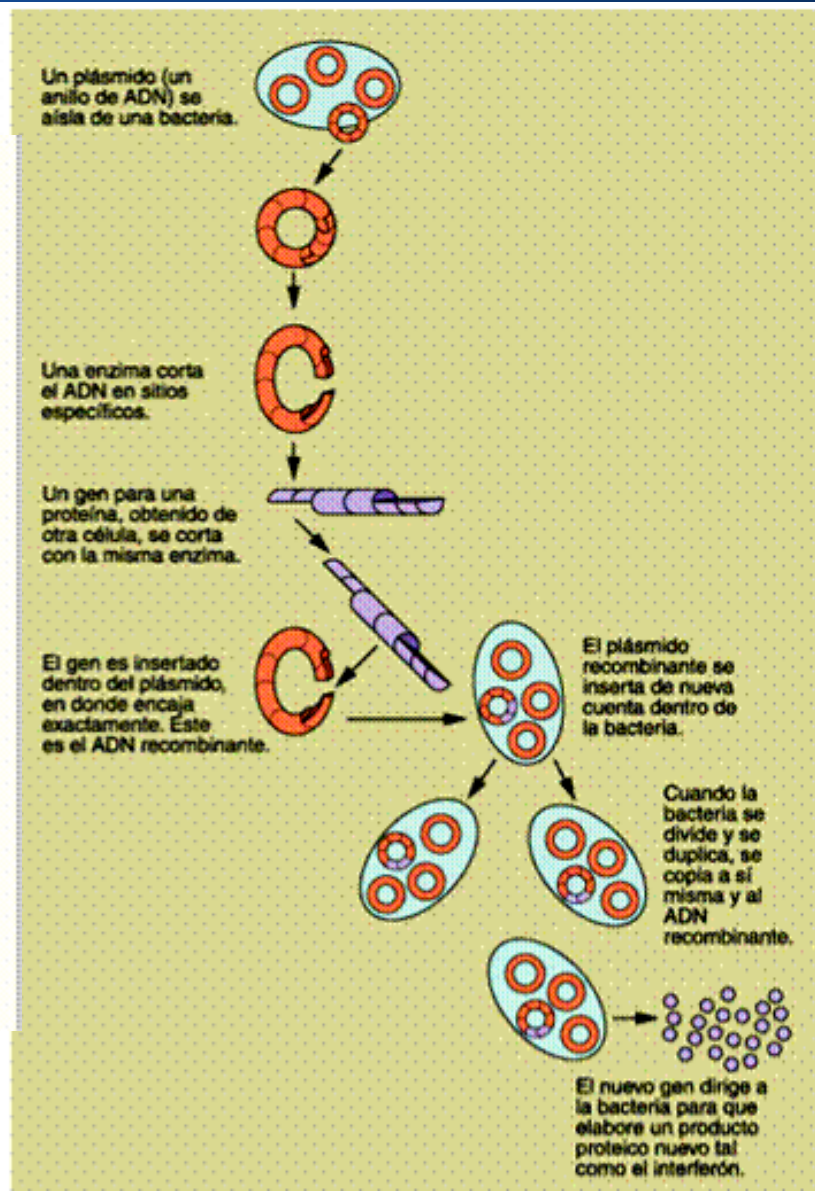
Ingeniería genética en humanos





Producción de insulina

La **insulina** es una hormona formada por dos péptidos. El péptido A (21 aminoácidos) y el péptido B (30 aminoácidos). Los genes que codifican ambos péptidos se aíslan de células humanas y se introducen en estirpes bacterianas diferentes, mediante la técnica que se indica en el esquema. Cada clon sintetiza uno de los polipéptidos. Éstos se aíslan, se purifican, se activan los grupos -SH para que se unan los dos péptidos y obtenemos insulina humana.





Ventajas de la ingeniería genética

Extracción de proteínas a partir de tejidos

- Son escasas.
- Pueden generar rechazos.
- Pueden estar contaminadas.
- Purificación costosa.
- Riesgos en las vacunas por inoculación del virus.

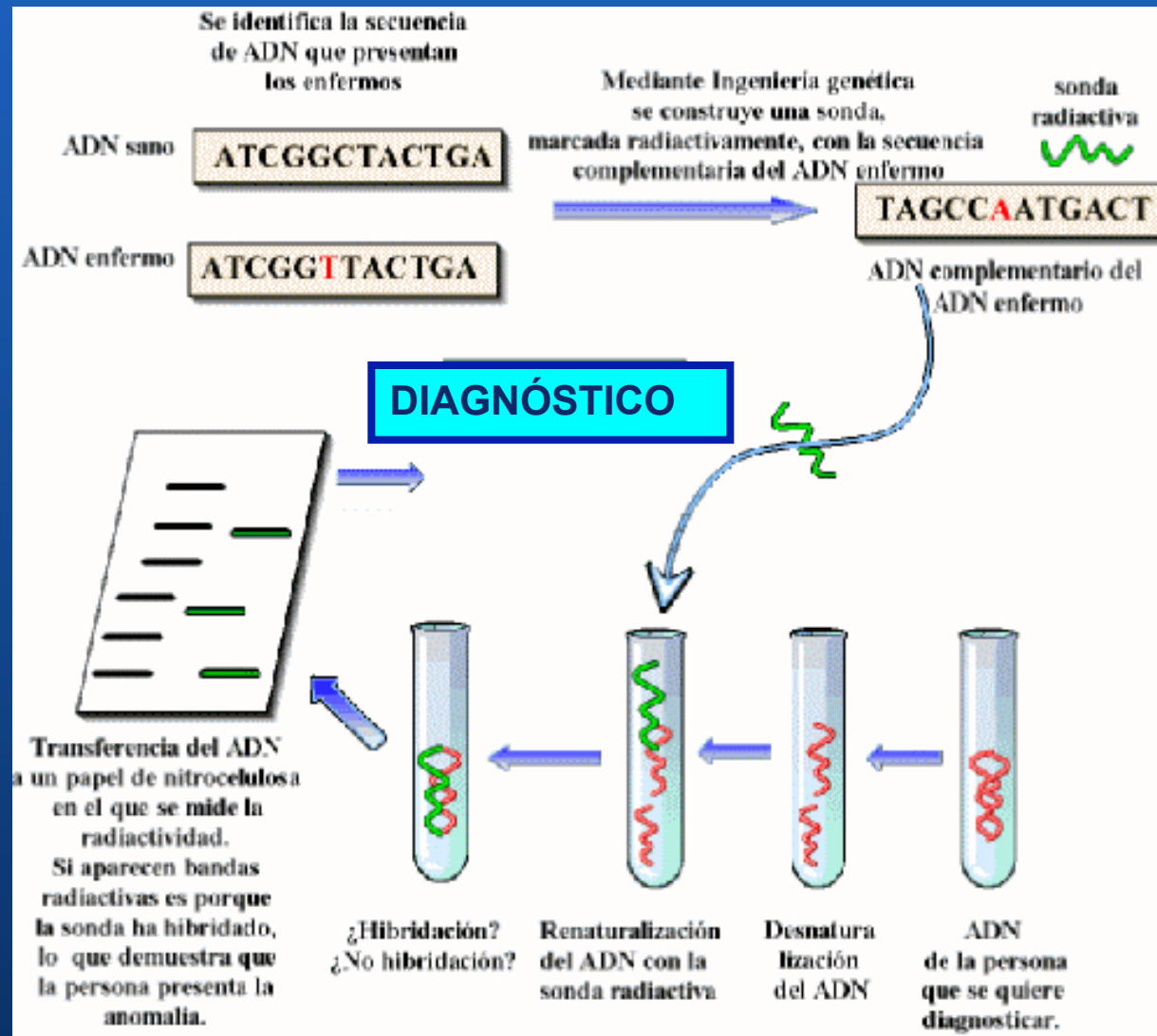
Producción por Ingeniería genética

- Producción ilimitada.
- Inocuas.
- Control completo del producto.
- Menor coste.
- Eliminación del riesgo en las vacunas al inocular las proteínas antigénicas.



Diagnóstico de enfermedades genéticas

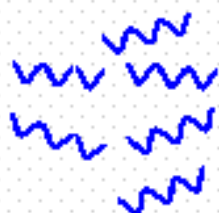
Técnicas de hibridación del ADN



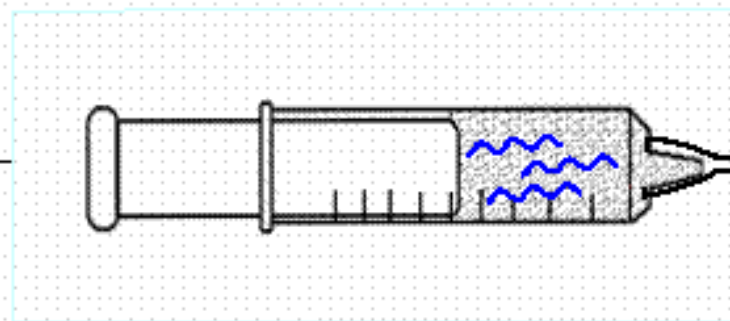


Ingeniería genética : producción agrícola y animal.

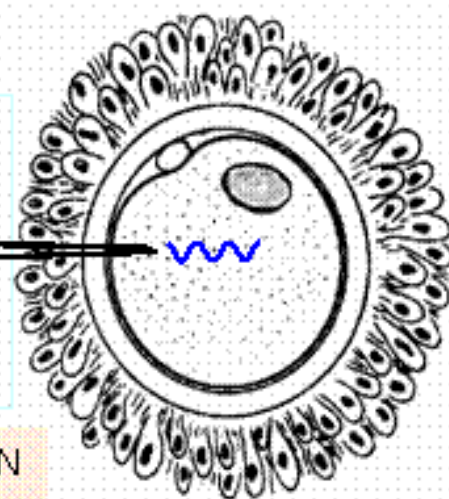
- Llamamos **organismos transgénicos** a aquellos que se desarrollan a partir de una célula en la que se han introducido genes extraños.
- El objetivo de estas técnicas es obtener características "útiles" de otros organismos. Estas características pueden ser muy variadas.
- La técnica más empleada es la de microinyección (introducción de ADN mediante microjeringa y micromanipulador).



ADN a transferir.



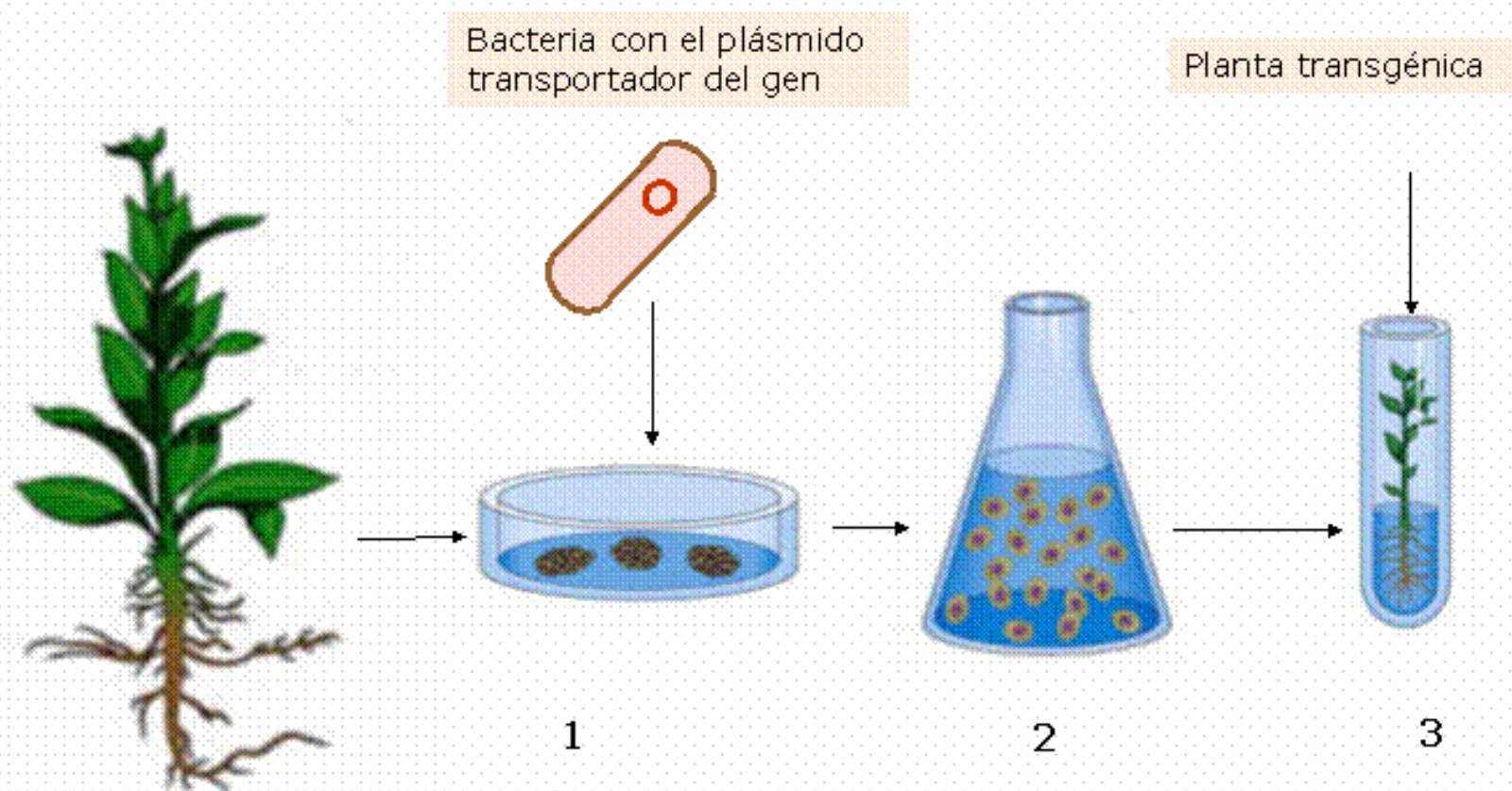
Microinyección del ADN
en la célula receptora.





Ejemplos en la producción agrícola

* Uso como vector de un plásmido de una bacteria simbiote.





Ejemplos de plantas transgénicas

Variedades del maíz: resisten heladas, plagas, herbicidas

Variedades del trigo: más nutritivas, resisten plagas y herbicidas.

Variedades de tomate: maduran más lentamente

Plantas de tabaco transgénicas: fijan el N_2 atmosférico (genes nif)

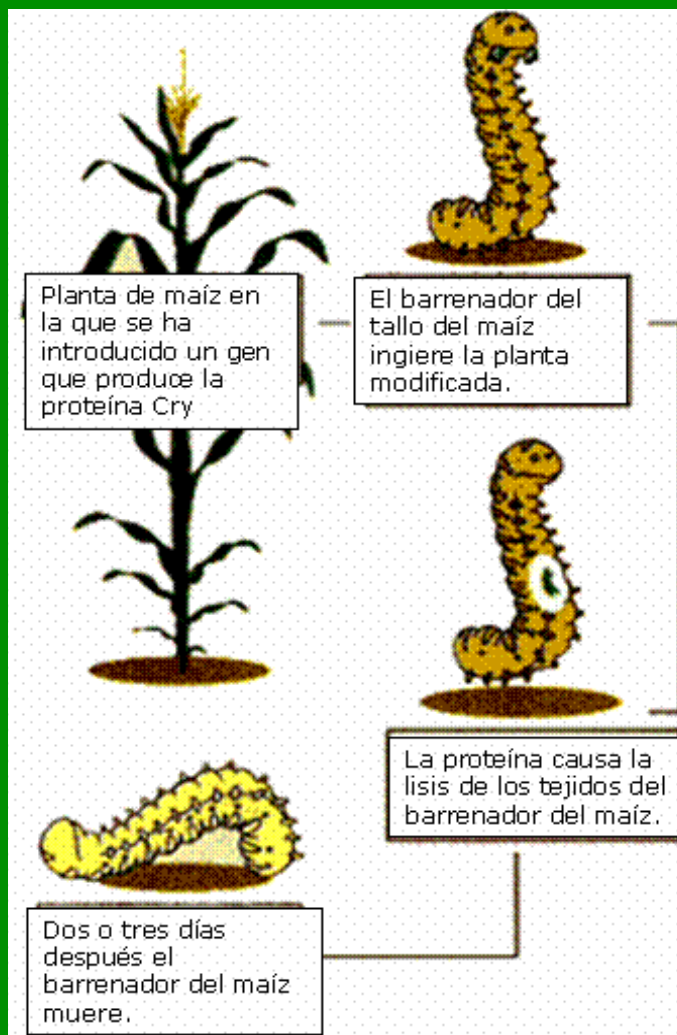


Lucha contra plagas

Ejemplo del empleo de la ingeniería genética en la lucha contra plagas

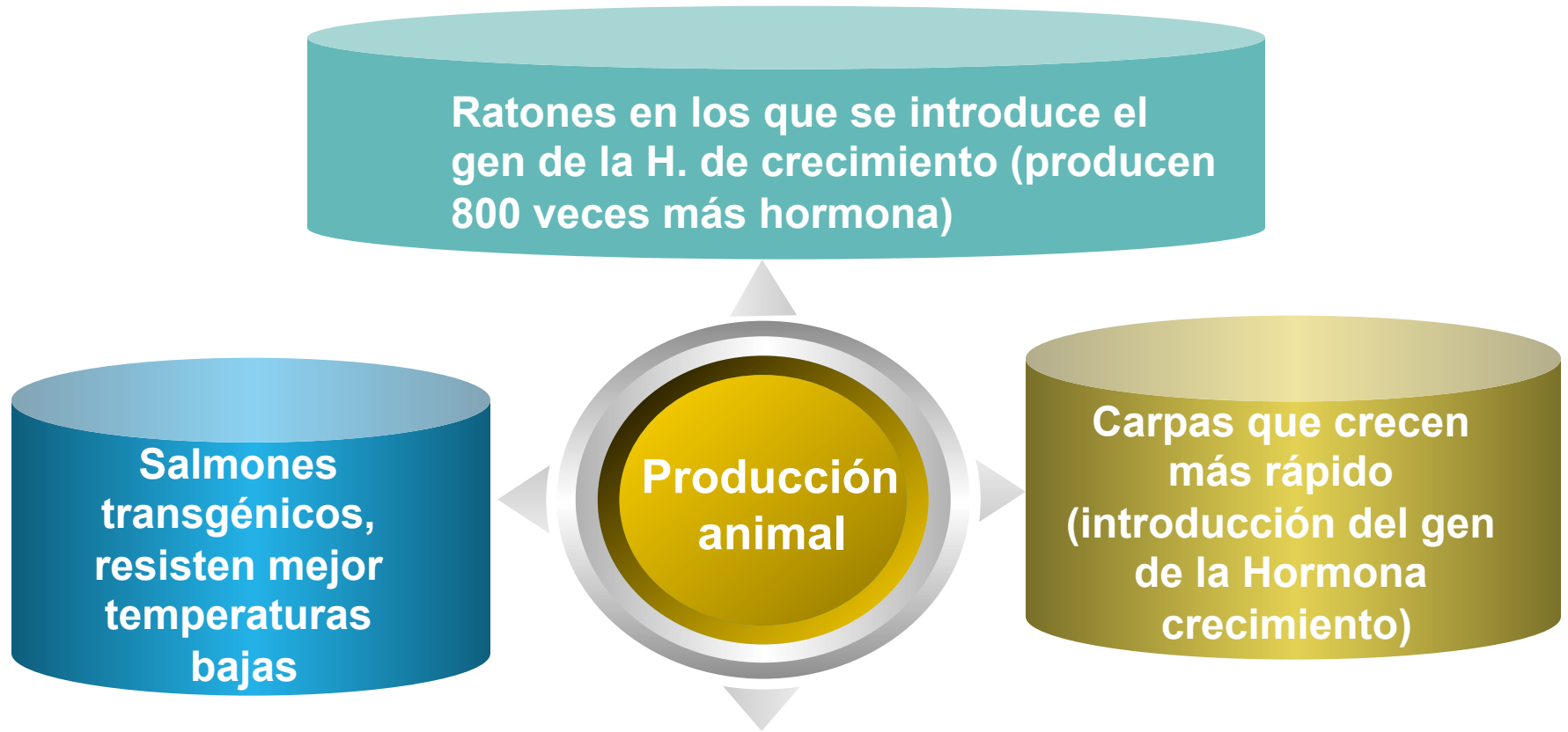
Bt (*Bacillus thuringiensis*) es una bacteria que se encuentra naturalmente en el suelo, en todo el mundo. La característica exclusiva de esta bacteria es la producción de un cristal proteico que mata en forma selectiva un grupo específico de insectos. Estos cristales proteicos (proteínas Cry) son tóxicos para el aparato digestivo de los insectos sensibles y deben ser ingeridos para ejercer su acción. Una vez ingeridos, las enzimas digestivas del insecto activan la fórmula tóxica de la proteína. Las proteínas Cry se ligan a "receptores" específicos del revestimiento interno de los intestinos y dañan las células. Los insectos dejan de comer dos horas después de haber ingerido el primer bocado y, si han comido suficiente cantidad de toxina, mueren dos o tres días después. Durante más de treinta años se han aplicado con éxito en una serie de cultivos diversas fórmulas líquidas y granuladas de Bt contra lepidópteros (orugas).

La inserción en el maíz del gen procedente de *Bacillus thuringiensis*, que codifica esta proteína tóxica para el insecto que provoca la enfermedad conocida como "taladro del maíz", hace que esta planta se vuelva resistente al insecto.





Ejemplos de aplicación en animales



- Técnicas en peces:**
- a) Microinyección de genes en el cigoto
 - b) Campos eléctricos que permiten el paso de genes por la membrana



Ética en la ingeniería genética

BIOSANITARIOS: no se conoce el posible riesgo para la salud en los productos de consumo humano.

BIOÉTICOS: ¿se puede monopolizar el uso de la información genética presente en la naturaleza?
Incremento de las diferencias entre países ricos y pobres

BIOTECNOLÓGICOS: el material genético de un virus tumoral puede pasar a una bacteria simbiote humana, genes de resistencia a antibióticos pueden entrar en los patógenos. Microorganismos inocuos pueden adquirir genes de producción de toxinas (difteria, cólera, botulismo, tétanos...). Aparición de nuevas especies.

**Inconvenientes
de la
Ingeniería
genética**



Reproducción asistida

- ❖ Técnicas cuya finalidad es la reproducción en caso de esterilidad.
- ❖ También se utilizan para el diagnóstico genético preimplantacional.
- ❖ La **esterilidad** puede deberse:
 - Incapacidad para la fecundación (♂)
 - Incapacidad para la concepción (♀)
 - Incapacidad para concebir (♂ y ♀)
- ❖ Las **causas** del aumento de esterilidad son:
 - Aumento en la edad de la madre
 - Peor calidad del esperma



Técnicas de reproducción asistida

**Las técnicas
de
reproducción
asistida**

**Estimulación
ovárica**

**Inseminación
artificial**

**Fecundación
in vitro**

**Transferencia
de embriones
donados**



Técnicas de reproducción asistida

	En qué consiste	Indicaciones
Inseminación artificial	Depósito de espermatozoides de manera no natural en el aparato reproductor de la mujer con el fin de conseguir un embarazo.	Cuando hay impedimento fisiológico para la fecundación, alteración de la ovulación o disminución del nº o movilidad de los espermatozoides.
Fecundación in vitro (FIV)	Extracción de los óvulos de la mujer por punción a través de la vagina y su fecundación con los espermatozoides del varón en el laboratorio. Los embriones se depositan, pasados unos días, en el útero materno mediante transferencia intrauterina.	Se suele usar tras casos reiterados de fracaso en sucesivos ciclos de inseminación artificial.
Transferencia de embriones donados	Introducción de preembriones con carga genética distinta a la de los padres (procede de excedentes de parejas de FIV, o de donantes)	Se utiliza cuando los dos miembros de la pareja son estériles.



Inseminación artificial

Consiste en el depósito de espermatozoides de manera no natural en el aparato reproductor de la mujer con el fin de conseguir un embarazo.

- El semen puede proceder del cónyuge o de un donante.
- Es un procedimiento **sencillo** donde el tratamiento es **menos invasor** que el de otras técnicas más complejas .
- Es una técnica **indolora** que no requiere anestesia alguna.
- Además este procedimiento tiene un **menor coste** económico.



Inseminación artificial

El protocolo para la inseminación artificial es:

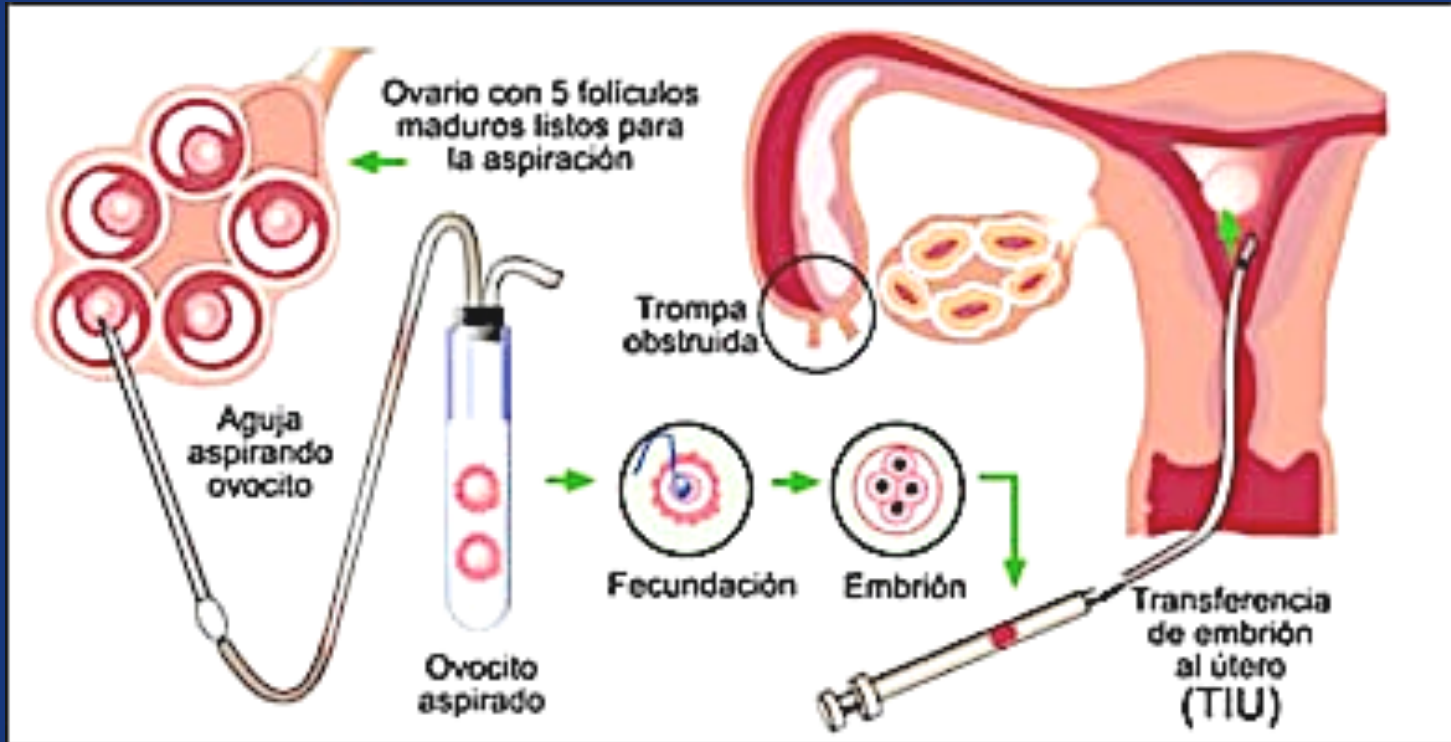
- Estimulación de la ovulación con tratamiento hormonal.
- Obtención del semen seleccionando y concentrando los espermatozoides con mayor movilidad. En caso de proceder de un donante se congela y guarda en un banco de esperma unos seis meses (para evitar enfermedades infecciosas).
- Inseminación en el momento adecuado del ciclo.
- Tratamiento hormonal para favorecer el desarrollo del embrión.

Peligros:

- Embarazos múltiples.



Técnica y fases de la fecundación in vitro



1.- Estimulación ovárica durante 12-14 días. 2.-Extracción de óvulos por punción abdominal. 3.- Unión de óvulos y espermatozoides in vitro. 4.- Tratamiento hormonal para la preparación del útero. 5.- Transferencia (a los tres días) de los preembriones en nº variable al útero mediante catéter.

Inconvenientes: embarazos múltiples, embarazos ectópicos, acumulación de preembriones congelados.



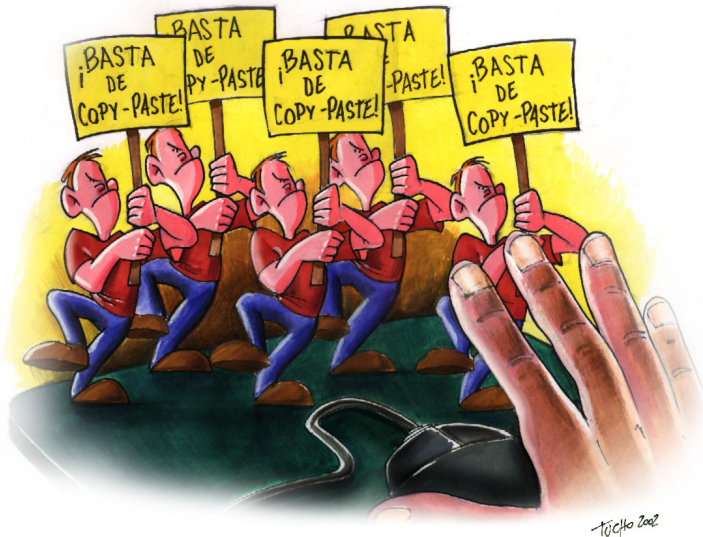
Legislación sobre Técnicas de reproducción asistida

- Primera Ley de reproducción asistida en 1988.
- Nueva Ley de 2003 (limita el nº de óvulos fecundados por ciclo a 3 y no permite la utilización de embriones con finalidad no reproductiva).
- **Ley de 2006 (vigente en la actualidad):**
 - No limita el nº de óvulos fecundados aunque el nº máx. de embriones a implantar es 3.
 - Las parejas decidirán sobre los embriones sobrantes (congelarlos, donarlos o utilizarlos en investigación).
 - Se podrán aplicar técnicas experimentales con autorización expresa.
 - Permite el diagnóstico preimplantacional con fines terapéuticos para terceros (con células de placenta o cordón umbilical).
 - Acota el término preembrión (embrión formado in vitro de menos de 14 días).
 - Regula la donación de óvulos, semen y preembriones que debe ser anónima y exenta de lucro
 - **No permite: madres de alquiler, selección del sexo, clonación reproductiva**

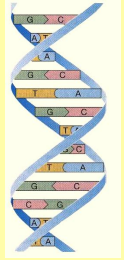


Clonación

**Consiste en la
obtención de
copias
genéticamente
iguales**



❖ **Moléculas de ADN
(Técnica de la PCR)**



❖ **Células
(Mediante
cultivo)**



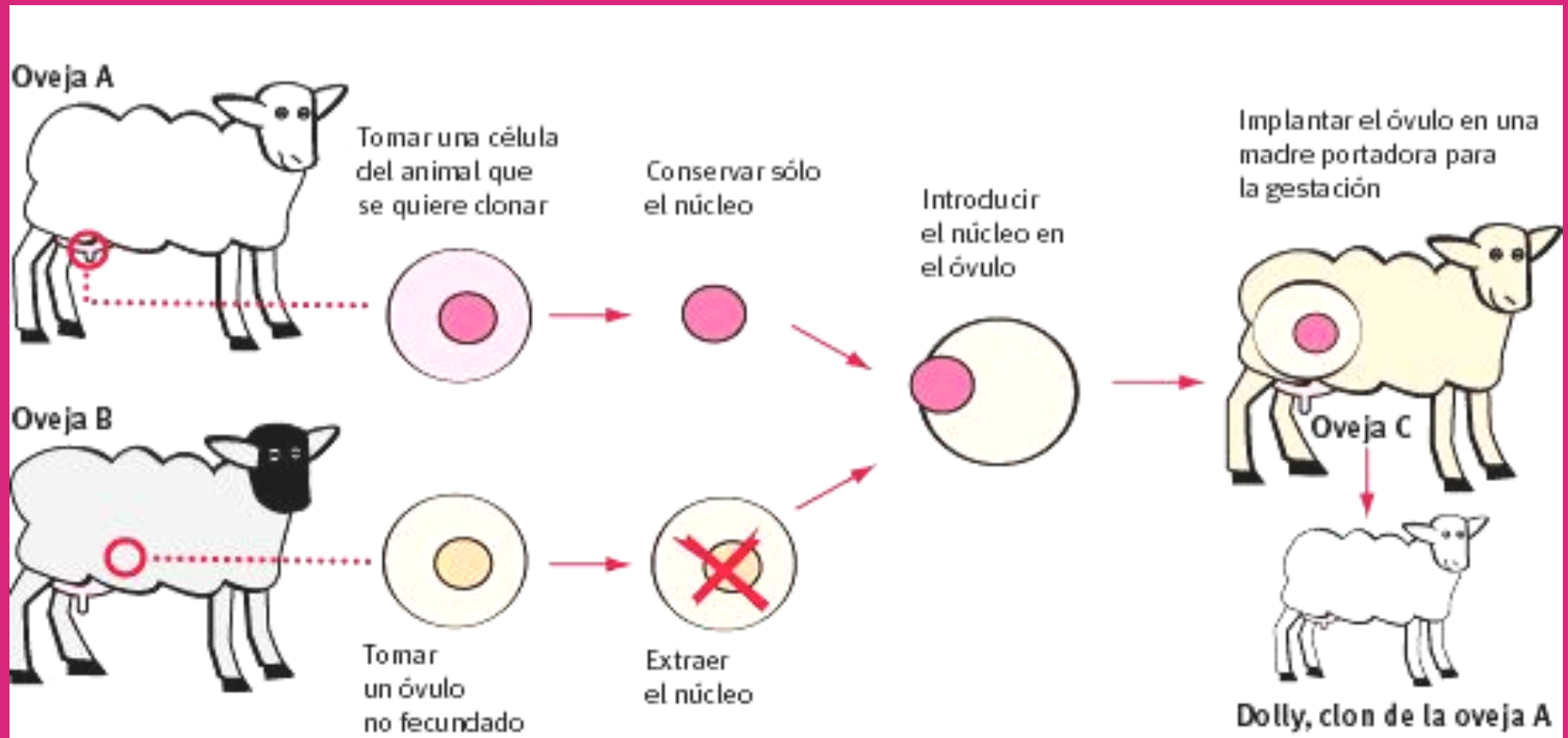
❖ **Organismos
(Transferencia
nuclear)**





Clonación en mamíferos: Dolly

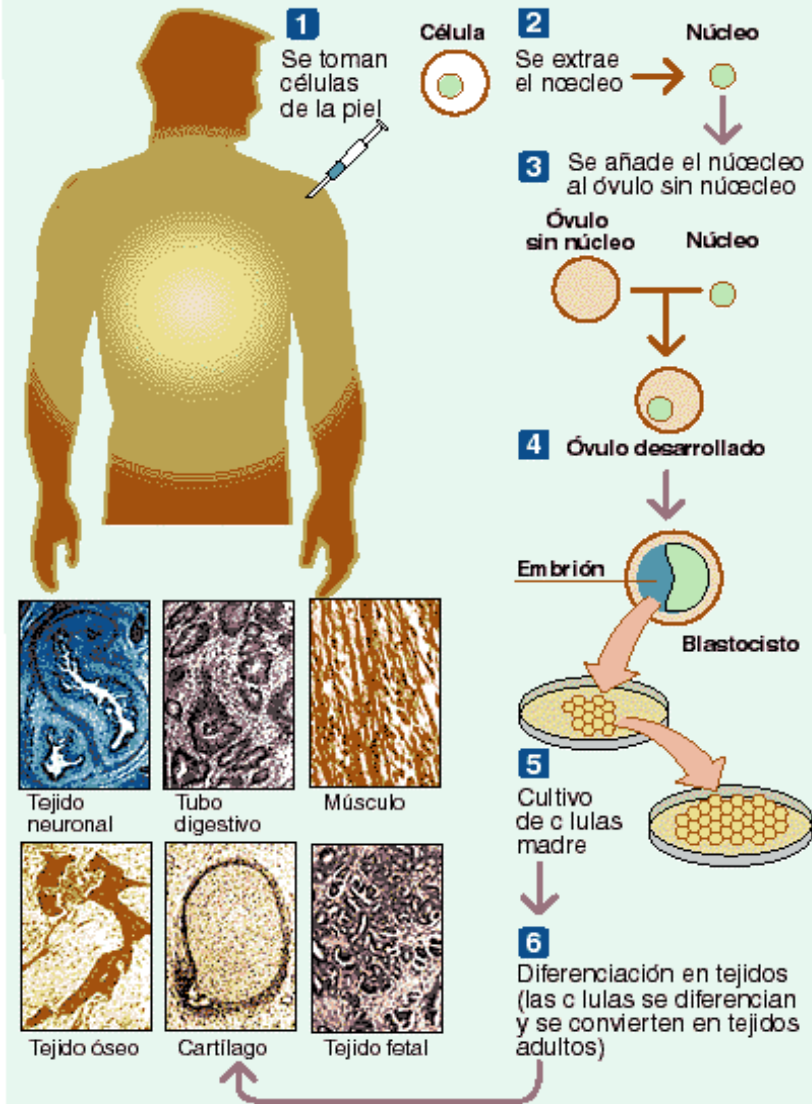
Realizada por Ian Wilmut (Edimburgo, 1996)





Clonación terapéutica

Clonación de células humanas



Problemas planteados:

- Se necesitan muchos óvulos.
- El embrión hay que destruirlo.
- Reprogramación del núcleo.

Ventajas:

- Se evita el rechazo.



Células madre

Origen embrionario (embriones) o cordón umbilical

Son aquellas células dotadas simultáneamente de la capacidad de **autorrenovación** (es decir, producir más células madre) e **indiferenciadas**.

A partir de células adultas multipotentes o pluripotentes inducidas



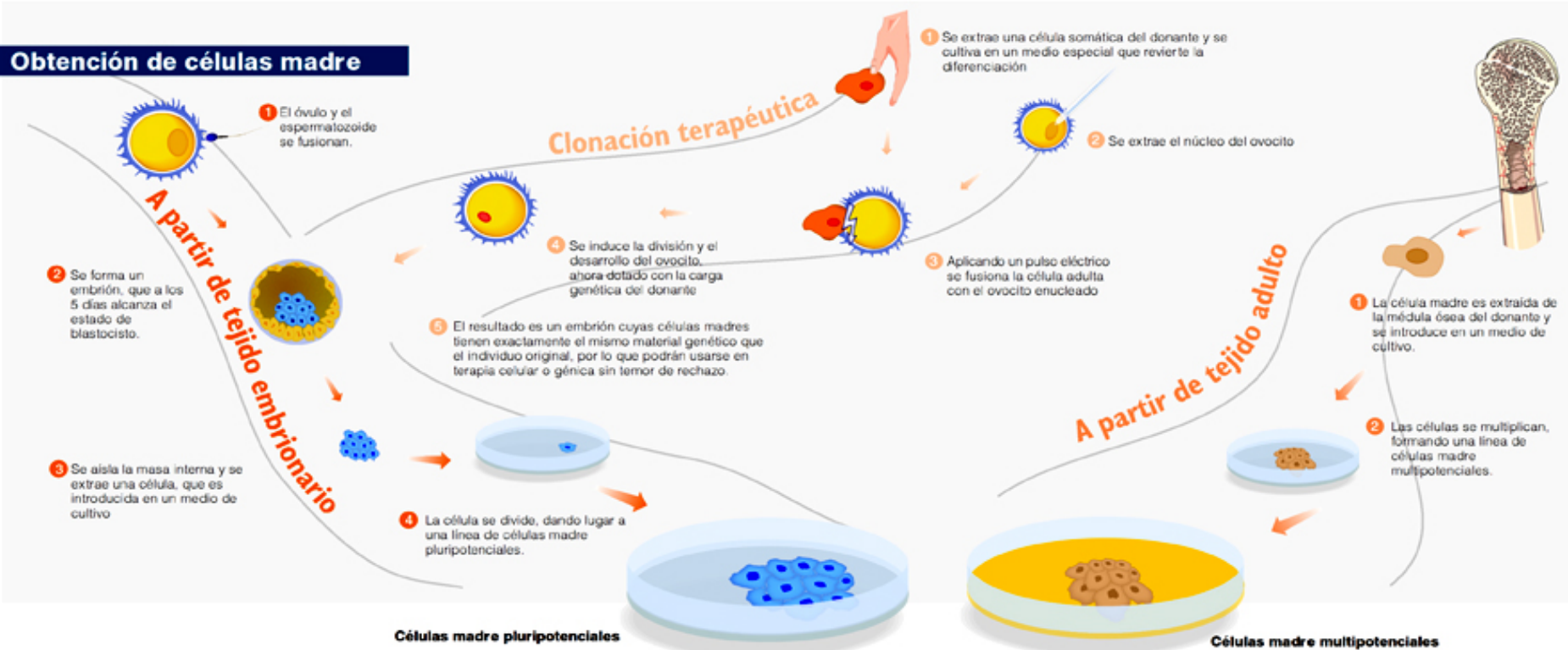
Células según el grado de diferenciación





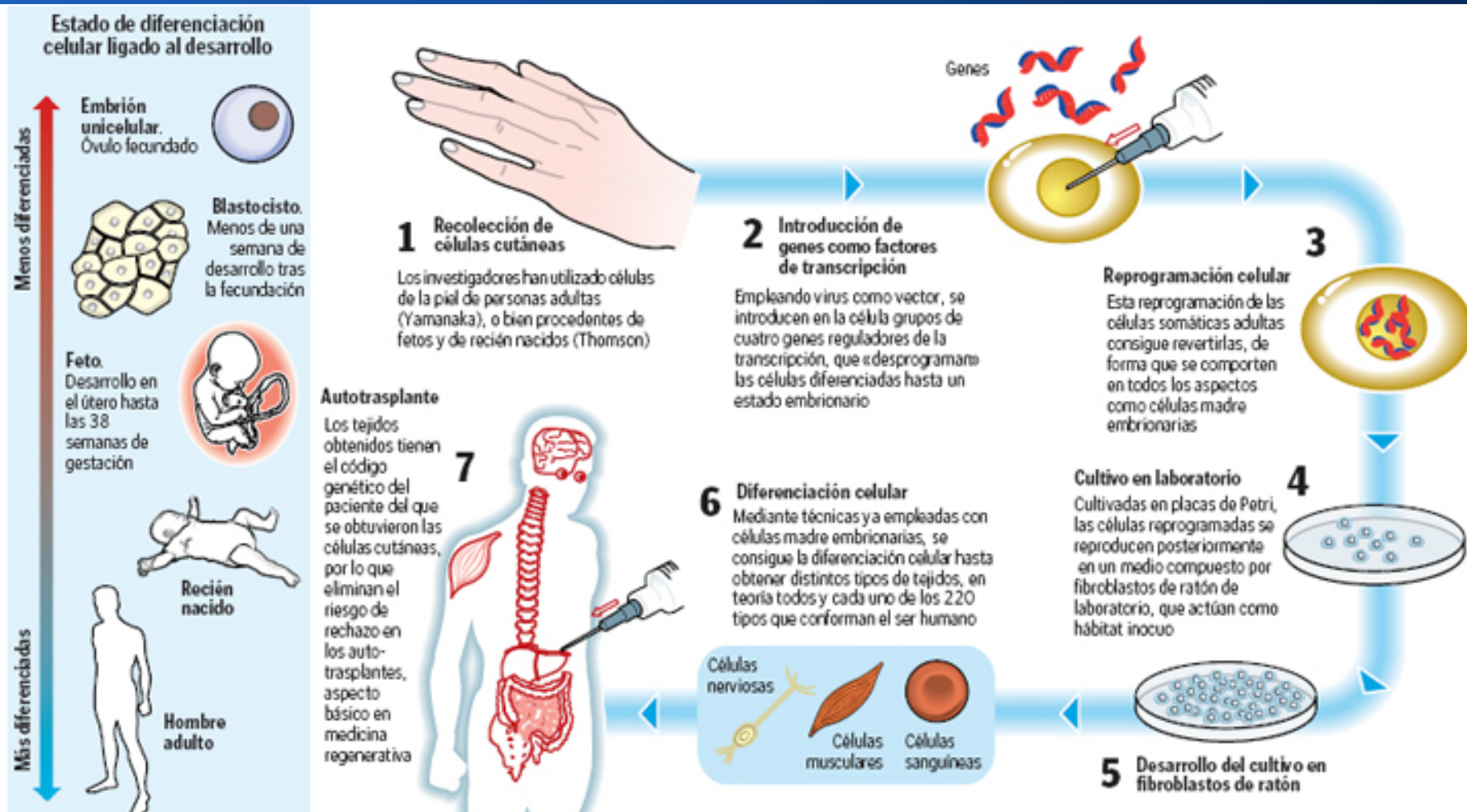
Posible obtención de células madre

Obtención de células madre





Células de pluripotencialidad inducida (Thomson y Yamanaka 2007)



Problemas: los virus no son seguros, los genes que se insertan pueden desarrollar tumores, las técnicas de diferenciación no se dominan todavía.



Bioética

Origen	Cuestiones a tratar	Postulados	Principios éticos en sanidad
<p>(1970, Van Rensselaer Portter)</p> <p>Disciplina basada en los principios morales y valores que analiza la conducta humana en el campo de las ciencias de la vida y la salud.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Trasplantes •Eutanasia •Aborto •Clonación •Reproducción asistida •Células madre •Drogadicción •Ingeniería genética 	<ul style="list-style-type: none"> ➤Respeto a la vida ➤Respeto al medio ambiente ➤Evitar sufrimiento innecesario ➤Intereses de las futuras generaciones 	<p><u>Principio de no maleficiencia</u></p> <p>Respetar la integridad física y psicológica de la vida humana</p>
			<p><u>Principio de beneficencia</u></p> <p>El profesional está obligado a poner el máximo esfuerzo en atender y mejorar la salud del paciente (teniendo en cuenta su voluntad).</p>
			<p><u>Principio de autonomía del paciente</u></p> <p>Tras la información exhaustiva al paciente, éste debe dar su consentimiento libre para cualquier actuación sobre su cuerpo.</p>
			<p><u>Principio de justicia</u></p> <p>Suprimir la discriminación en la asistencia médica</p>